2010年5月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
873334

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領2008に準拠して作成

キット製剤

血液凝固阻止剤

生物由来製品

処方せん医薬品

ミニヘパ®透析用100単位/mLシリンジ20mL
ミニヘパ®透析用150単位/mLシリンジ20mL
ミニヘパ®透析用200単位/mLシリンジ20mL

MINIHEPA® 100 Units/mL, 150 Units/mL & 200 Units/mL Syringe 20mL for Dialysis

剤形	水性注射液
製剤の規制区分	生物由来製品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	ミニヘパ®透析用100単位/mL シリンジ20mL： 　1シリンジ(20mL)中パルナパリンナトリウム2,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ⅹa因子活性） ミニヘパ®透析用150単位/mL シリンジ20mL： 　1シリンジ(20mL)中パルナパリンナトリウム3,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ⅹa因子活性） ミニヘパ®透析用200単位/mL シリンジ20mL： 　1シリンジ(20mL)中パルナパリンナトリウム4,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ⅹa因子活性）
一般名	和名：パルナパリンナトリウム 洋名：Parnaparin Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年 1月　5日 薬価基準収載年月日：2010年 5月28日 発　売　年　月　日：2010年 5月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社　研究開発センター　学術部門 TEL 06-6964-2763　FAX 06-6964-2706（9:00～17:30/土日祝日を除く） 医療関係者向けホームページ　http://www.fuso-pharm.co.jp/

本ＩＦは2010年5月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ http://www.info.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

ＩＦ利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、ＩＦと略す）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たなＩＦ記載要領が策定された。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、薬剤時自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［ＩＦの様式］

①規格はＡ４版、横書きとし、原則として９ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②ＩＦ記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、２頁にまとめる。

［ＩＦの作成］

①ＩＦは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのＩＦの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「ＩＦ記載要領 2008」と略す）により作成されたＩＦは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（ＰＤＦ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［ＩＦの発行］
①「ＩＦ記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「ＩＦ記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される。

３．ＩＦの利用にあたって

「ＩＦの記載要領 2008」においては、従来の主にＭＲによる紙媒体での提供に替え、ＰＤＦファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのＩＴ環境によっては必要に応じてＭＲに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のＩＦについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。ＩＦは日病薬の記載要領を受けて、該当医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、ＩＦがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008 年 9 月）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

McLean（1916 年）は、血液凝固阻止作用を持つ物質を初めて心臓や肝臓から抽出した。後に、この物質はヘパリンと命名され、血液中の凝固因子（第Ⅹa 因子、第Ⅱa 因子）に対する阻害作用を有することが明らかにされた。現在、ヘパリンは主に血液透析や人工心肺などの体外循環装置使用時の血液凝固防止に使用されているが、出血の助長、血小板減少などの副作用が指摘されている。出血の助長には第Ⅱa 因子活性が強く関係しており、APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）と高い相関性を有することが認められている。また、ヘパリンの分子量が大きいほど、副作用発現への影響が大きいことも認められている。

Andersson らは、高分子ヘパリンが第Ⅹa 因子活性・第Ⅱa 因子活性のいずれも阻害するのに対し、低分子ヘパリンは高分子ヘパリンに比べて第Ⅹa 因子活性をより選択的に阻害することを明らかにした。

扶桑薬品工業㈱では、副作用の低減を目的とした低分子ヘパリン製剤として、低分子量ヘパリン 100 単位/mL、低分子量ヘパリン 150 単位/mL 濃度あるいは低分子量ヘパリン 200 単位/mL の薬液 20mL を注射筒に充填したキット製剤を開発した。

ミニヘパ透析用 100、150、200 単位/mL シリンジ 20mL は、後発医薬品として 2010 年 1 月に承認を取得し、同年 5 月に上市した。

２．製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 第Ⅱa 因子活性に比較して第Ⅹa 因子活性を選択的に阻害する。
(2) 出血性病変又は出血傾向を有しない血液透析患者に対しては、透析開始時の単回投与が可能である。
(3) 出血性病変又は出血傾向を有する血液透析患者に対しては、持続投与が可能である。
(4) 従来のヘパリンと比較して、ACT（全血凝固時間）および APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）の延長は軽度である。

以上より、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過）に有用である。

また、本剤は、規定濃度のパルナパリンナトリウム液を 20 mL 注射筒に充填したキット製品で、注射筒 1 本ずつにブリスター包装を施し、以下の有用性を確保している。

・ 細菌汚染、異物混入の防止
・ 作業者の負担軽減
・ 濃度調製ミス発生の防止
・ 調製液の取り間違え等の防止

シリンジの形態、使用方法についてはⅩⅢ.備考を参照。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1)和名

ミニヘパ®透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL
ミニヘパ®透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL
ミニヘパ®透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

(2)洋名

MINIHEPA® 100Units/mL, 150Units/mL & 200Units/mL Syringe 20mL for Dialysis

(3)名称の由来

ミニヘパは化学処理により低分子化したヘパリンであることから小さな(MINI)分子のヘパリン(HEPA)という位置づけにより、この名称とした。

２．一般名

(1)和名(命名法)

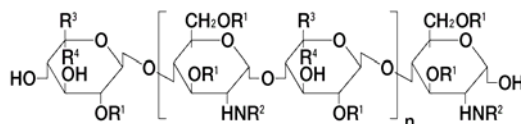
パルナパリンナトリウム

(2)洋名(命名法)

Parnaparin Sodium

(3)ステム

ヘパリン類及び低分子量ヘパリン：-parin

３．構造式又は示性式

R^1＝SO_3Na or H；R^2＝SO_3Na or $COCH_3$；
(R^3＝H, R^4＝COONa) or (R^3＝COONa, R^4＝H)
n=3～20

４．分子式及び分子量

分子量：4,500～6,500

５．化学名(命名法)

本質：健康なブタ腸粘膜由来のヘパリンを化学的に分解して得られた解重合ヘパリンのナトリウム塩である。
硫酸エステル化度：2.0～2.4

６．慣用名，別名，略号，記号番号

該当しない

７．ＣＡＳ登録番号

該当しない

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質	
(1)外観・性状	白色～微黄色の粉末で、においはない。
(2)溶解性	水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。
(3)吸湿性	吸湿性である。
(4)融点(分解点)，沸点，凝固点	該当しない
(5)酸塩基解離定数	該当資料なし
(6)分配係数	該当資料なし
(7)その他の主な示性値	0.01g を水 1mL に溶かした液の pH は 6.0～8.0 である。
２．有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
３．有効成分の確認試験法	(1)本品の水溶液（1→20）0.1mL を、トルイジンブルーO溶液（1→100000）10mL に加えて振り混ぜるとき、液の色は青色から直ちに紫色に変わる。 (2)本品の水溶液（1→20）を日局の一般試験法（ナトリウム塩の定性反応）に従って試験するとき、適合する。

４．有効成分の定量法

原薬の定量法

(1) 試料溶液及び標準溶液の調製方法

試料溶液：本品約0.01ｇを精密に量り（別途水分を測定しておく）、生理食塩液に溶かし、50mLとする。この液を検量線の範囲内で測定できるように適切に希釈したものを試料溶液とする。このときの希釈倍率を（b）とする。

標準溶液：低分子ヘパリン標準品を生理食塩液に溶かし、その1mL中に0.4、0.6及び0.8低分子ヘパリン国際単位（IU：抗第Ｘａ因子活性）を含むように調製する。

(2) 操作法：

プラスチック製試験管に、試料溶液及び標準溶液を別々に0.10mLずつ入れ、更にそれぞれにpH8.4のトリス緩衝液0.70mL、アンチトロンビンⅢ溶液0.10mL及びヒト正常血漿0.10mLずつを加えて混和する。別のプラスチック製試験管に、これらの液を別々に0.20mLずつ入れ、37±1℃で正確に3分間保つ。次にそれぞれの試験管に、第Ｘａ因子溶液0.10mLずつを加えて混和し、37±1℃で正確に30秒間保った後、直ちに発色性合成基質溶液0.20mLずつを加えて混和し、更に37±1℃で正確に3分間保つ。その後それぞれの試験管に薄めた氷酢酸（1→2）0.30mLずつを加えて反応を停止させる。別にプラスチック製試験管に生理食塩液0.10mLをとり、pH8.4のトリス緩衝液0.70mL、アンチトロンビンⅢ溶液0.10mL及びヒト正常血漿0.10mLずつを加えて混和する。別のプラスチック製試験管に、この液0.20mLをとり、水0.30mL及び薄めた氷酢酸（1→2）0.30mLずつを加えて混和する。この液を対照として、吸光度測定法により、波長405nmにおける試料溶液及び標準溶液の吸光度を測定する。

(3) 計算法：

それぞれの標準溶液から得た液の吸光度と濃度の対数から作成した検量線を用い、試料溶液の低分子ヘパリン国際単位（IU）を求め、次式に従って1mg中の低分子ヘパリン国際単位（IU）を計算する。

本品1mg中の低分子ヘパリン国際単位（IU）
＝試料溶液1mL中の低分子ヘパリン国際単位（IU）×（50×b）／（a×c）

ａ：試料の採取量（mg）
ｂ：試料約10mgを生理食塩液50mLに溶解した後の希釈倍率
ｃ：（100－水分（％））／100

Ⅳ．製剤に関する項目（注射剤）

項目	内容
１．剤形	
(1)剤形の区別，規格及び性状	**ミニヘパ透析用100単位/mL シリンジ20mL** 剤形の区別：水性注射液 規　　　格：1シリンジ（20mL）中パルナパリンナトリウム2,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ⅹa因子活性）含有 性　　　状：無色澄明 **ミニヘパ透析用150単位/mL シリンジ20mL** 剤形の区別：水性注射液 規　　　格：1シリンジ（20mL）中パルナパリンナトリウム3,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ⅹa因子活性）含有 性　　　状：無色澄明 **ミニヘパ透析用200単位/mL シリンジ20mL** 剤形の区別：水性注射液 規　　　格：1シリンジ（20mL）中パルナパリンナトリウム4,000低分子量ヘパリン単位（抗第Ⅹa因子活性）含有 性　　　状：無色澄明
(2)溶液及び溶解時のpH，浸透圧比，粘度，比重，安定なpH域等	pH：5.0～7.0 浸透圧比：1.0～1.1
(3)注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	該当しない
２．製剤の組成	
(1)有効成分（活性成分）の含量	Ⅳ-1.(1)の項 参照
(2)添加物	等張化剤　塩化ナトリウム　0.18 g/20mL pH調節剤　水酸化ナトリウム　適量 pH調節剤　塩酸　適量
(3)電解質の濃度	該当資料なし
(4)添付溶解液の組成及び容量	該当しない
(5)その他	該当しない

３．注射剤の調製法

該当しない

４．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

５．製剤の各種条件下における安定性[1)]

ミニヘパ透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結　果
40±1℃ 75±5%RH	6 ヵ月	直接容器 (シリンジ)	変化なし

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結　果
25±2℃ 60±5%RH	37 ヵ月	直接容器 (シリンジ)	変化なし

ミニヘパ透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結　果
40±1℃ 75±5%RH	6 ヵ月	直接容器 (シリンジ)	変化なし

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結　果
25±2℃ 60±5%RH	37 ヵ月	直接容器 (シリンジ)	変化なし

ミニヘパ透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

加速試験

保存条件	保存期間	保存形態	結　果
40±1℃ 75±5%RH	6 ヵ月	直接容器 (シリンジ)	変化なし

長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結　果
25±2℃ 60±5%RH	37 ヵ月	直接容器 (シリンジ)	変化なし

６．溶解後の安定性

該当しない

７．他剤との配合変化（物理化学的性質）

本品 10mL に 0.1mol/L NaOH 及び 0.1mol/L HCl を累積添加し、外観の観察、pH の測定を行ったところ、pH はそれぞれアルカリ側及び酸性側に移行し、pH の変動による外観変化は認められなかった。

＜pH 変動スケール＞

ミニヘパ透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

←10.0 mL (0.1mol/L HCl)	10.0 mL→ (0.1mol/L NaOH)
1.36	5.86(試料 pH)	12.47

ミニヘパ透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

←10.0 mL (0.1mol/L HCl)	10.0 mL→ (0.1mol/L NaOH)
1.38	5.77(試料 pH)	12.38

ミニヘパ透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL

pH 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

←10.0 mL (0.1mol/L HCl)	10.0 mL→ (0.1mol/L NaOH)
1.38	5.73（試料 pH）	12.39

８．生物学的試験法

該当しない

９．製剤中の有効成分の確認試験法

Ⅲ-3.の項 参照

10．製剤中の有効成分の定量法

Ⅲ-4.の項 参照

11．力価

抗第Ⅹa 因子活性を低分子ヘパリン国際単位で表示。

12．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13．治療上注意が必要な容器に関する情報

Ⅹ-4.の項 参照

14．その他

特になし

Ⅴ. 治療に関する項目

１．効能又は効果	血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析・血液透析ろ過・血液ろ過）
２．用法及び用量	本剤を直接投与する。 **１.出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合** (1)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして治療１時間あたり 7～13 単位/kg を体外循環路内血液に単回投与する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。 (2)通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして 15～20 単位／kg を体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時 6～8 単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。なお、体外循環路内の血液凝固状況に応じ適宜増減する。 **２.出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合** 通常、成人には体外循環開始時、パルナパリンナトリウムとして 10～15 単位/kg を体外循環路内血液に単回投与し、体外循環開始後は毎時 6～9 単位/kg を抗凝固薬注入ラインより持続注入する。
３．臨床成績	
(1)臨床データパッケージ	該当しない
(2)臨床効果	該当資料なし
(3)臨床薬理試験:忍容性試験	該当資料なし
(4)探索的試験：用量反応探索試験	該当資料なし
(5)検証的試験	該当資料なし
1)無作為化並行用量反応試験	
2)比較試験	
3)安全性試験	
4)患者・病態別試験	

Ⅴ．治療に関する項目

(6)治療的使用	
1)使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）	該当しない
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ダルテパリンナトリウム、レビパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム

２．薬理作用

(1)作用部位・作用機序

１．血液凝固阻止作用 [2,3]

ヘパリンを化学的に分解して得られた本剤は平均分子量値から低分子量ヘパリンとして分類され、ヘパリンナトリウムと同様に、血液中のアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）を活性化させることにより血液凝固阻止作用を発現する。

２．作用機序 [4~6]

低分子ヘパリンがATⅢに結合することにより、ATⅢと活性型血液凝固第Ｘ因子（Ｘa）、トロンビン（Ⅱa）との結合が促進され、Ｘa、Ⅱaの活性を阻害することにより間接的に血液凝固阻止作用が発現する。このとき、低分子量ヘパリンはヘパリンナトリウムに比してＸaをより選択的に阻害するために、出血作用が低減されると考えられている。さらに、こうした凝固因子への阻害活性の差異のほかに、ウサギを用いた実験で血管透過性亢進作用及び微小血管系の出血増強作用の低減などの薬理特性も報告されている。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移・測定法 (1)治療上有効な血中濃度	該当資料なし
(2)最高血中濃度到達時間	該当資料なし
(3)臨床試験で確認された血中濃度	該当資料なし
(4)中毒域	該当資料なし
(5)食事・併用薬の影響	Ⅷ-7.の項 参照
(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2．薬物速度論的パラメータ (1)コンパートメントモデル	該当資料なし
(2)吸収速度定数	
(3)バイオアベイラビリティ	
(4)消失速度定数	
(5)クリアランス	
(6)分布容積	
(7)血漿蛋白結合率	
3．吸収	該当しない
4．分布 (1)血液－脳関門通過性	該当資料なし
(2)血液－胎盤関門通過性	
(3)乳汁への移行性	
(4)髄液への移行性	
(5)その他の組織への移行性	

Ⅷ. 薬物動態に関する項目

５．代謝 (1)代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	
(4)代謝物の活性の有無及び比率	
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	
６．排泄 (1)排泄部位及び経路	該当資料なし
(2)排泄率	
(3)排泄速度	
７．透析等による除去率	該当資料なし

Ⅷ．安全性(使用上の注意等)に関する項目

１．警告内容とその理由	添付文書に記載なし
２．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	**禁忌**（次の患者には投与しないこと） (1)パルナパリンナトリウムに対し過敏症状又は過敏症の既往歴のある患者 (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 （解説）Ⅷ-10.の項 参照 **原則禁忌**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） (1)高度な出血症状を有する患者 （解説）出血症状を助長するおそれがある。 (2)重篤な肝障害又はその既往歴のある患者 （解説）肝障害を助長するおそれがある。 (3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin－induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者 （解説）HITがより発現しやすいと考えられる。 （Ⅷ-15.(3)の項 参照）
３．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	添付文書に記載なし
４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	添付文書に記載なし
５．慎重投与内容とその理由	添付文書に記載なし
６．重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(1)本剤の使用にあたっては、観察を十分に行い、出血の増悪がみられた場合には減量又は投与を中止すること。 (2)脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候および症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

７．相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではない。抗凝固療法施行中に新たに他剤を併用若しくは休薬する場合には、凝固能の変動に注意すること。

(1)併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(2)併用注意とその理由

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>抗凝固剤</td><td rowspan="7">本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。</td><td>本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン等</td><td rowspan="2">本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。</td></tr>
<tr><td>血小板凝集抑制剤
チクロピジン塩酸塩
ジピリダモール等</td></tr>
<tr><td>血栓溶解剤
ウロキナーゼ
t-PA 製剤等</td><td>本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。</td></tr>
<tr><td>非ステロイド性消炎剤</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>糖質副腎皮質ホルモン剤</td></tr>
<tr><td>デキストラン</td></tr>
<tr><td>テトラサイクリン系抗生物質
強心配糖体
ジギタリス製剤</td><td>本剤の作用が減弱することがある。</td></tr>
</table>

８．副作用

(1)副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2)重大な副作用と初期症状

1)**血小板減少**：本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症(HIT)等の著明な血小板減少があらわれることがある。また、類薬でHITに伴う血栓症の発現が報告されている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)**ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)その他の副作用

	頻 度 不 明
血　　液	鼻出血、点状出血、貧血
過敏症[注)]	瘙痒感、発疹
皮　　膚	脱毛※、白斑※、出血性壊死※
肝　　臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇、LDH上昇
長期投与	骨粗鬆症※、低アルドステロン症※
そ の 他	胸部圧迫感、両頬のつっぱり感、頭痛、動悸

※類薬（ヘパリンナトリウム等）で報告されている。

注）このような場合には投与を中止すること。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5)基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

Ⅷ-8.(3)の項「過敏症」の欄 参照

９．高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1)妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

(2)動物実験（ラット）で、母乳中へ移行することが確認されているので、投与中は授乳を避けさせること。

11．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

12．臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13．過量投与

本剤を過量投与した場合､出血性の合併症を引き起こすことがある。本剤の抗凝固作用を**急速に中和する必要のある場合には、プロタミン硫酸塩を投与**する。プロタミン硫酸塩 1.2mg は本剤の 100 単位の効果を抑制する。(血液体外循環終了時に中和する場合には、反跳性の出血があらわれることがある。)

14. 適用上の注意

(1)ブリスター包装開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。

(2)**調製時**：抗ヒスタミン剤は、本剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。

(3)**投与前**:投与に際しては､感染に対する配慮をすること(必要に応じてエタノール綿等で清拭すること)。

(4)**透析器**：本剤は、ヘモファン膜へ吸着することにより、抗凝固活性が低下するおそれがある。

(5)**投与方法**：
シリンジポンプを用いて投与する場合は、下記の点に注意すること。
1)シリンジポンプをセットする際、本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。
2)本シリンジをシリンジポンプに装着する際は、ガスケットとプランジャーに緩み・ガタつきがないことを確認すること。
(解説)使用中にプランジャーが外れた場合にサイフォニング(自然落下による急速注入)や逆流が起こるおそれがある。
3)シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。
(解説）正しくセットされていない場合にサイフォニングや逆流が起こるおそれがある。
4)本シリンジは、**抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いる**こと。
(解説）血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガスケットがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックからプランジャーが外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。

15. その他の注意

(1)類薬との互換性：本剤は未分画ヘパリンや他の低分子量ヘパリンと製造工程、分子量の分布が異なり、同一単位（抗第Ｘa因子活性）でも他のヘパリン類とは必ずしも互換性がないため、投与量の設定の際には本剤の用法・用量に従うこと。

(2)外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

(3)ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）はヘパリン‐血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことがある。HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある。
（Ⅷ-2.の項「原則禁忌」(3) 参照）

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験	該当資料なし
(1)薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）	
(2)副次的薬理試験	
(3)安全性薬理試験	
(4)その他の薬理試験	
２．毒性試験	該当資料なし
(1)単回投与毒性試験	
(2)反復投与毒性試験	
(3)生殖発生毒性試験	
(4)その他の特殊毒性	

Ｘ．管理的事項に関する項目

１．規制区分	製剤：生物由来製品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
２．有効期間又は使用期限	３年（安定性試験結果に基づく）
３．貯法・保存条件	室温保存
４．薬剤取扱い上の注意点	**取扱い上の注意** （シリンジの形態、使用方法についてはＸⅢ.備考を参照。） (1)シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。 (2)ブリスター包装は使用時まで開封しないこと。使用に際しては、開封口からゆっくり開け、バレル部分を持って取り出すこと。プランジャーを持って取り出すとガスケットとプランジャーに緩み・ガタつき・外れが生じたり又は薬液が漏出するおそれがある。 (3)ブリスター包装及びシリンジに破損等の異常が認められた場合は使用しないこと。 (4)薬液の漏出又は混濁などが認められた場合は使用しないこと。 (5)シリンジ先端のキャップを外す際、バレル部分をしっかりと持ち、キャップを外すこと。その際ルアー先端部に触れないこと。 (6)シリンジキャップを外す操作やエア抜きの操作などの際、プランジャーを回転させないこと。 （反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットからプランジャーが外れるおそれがある。） (7)注射針等を接続する場合は誤刺に注意し、しっかりと固定すること。 (8)薬液注入前後ともプランジャーを引かないこと。 (9)使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。 (10)シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。
⑴薬局での取り扱いについて	該当資料なし
⑵薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	Ⅷ-14.の項 参照

Ｘ．管理的事項に関する項目

５．承認条件等	該当しない
６．包装	100 単位/mL（2,000 単位/20mL） 20mL　10 シリンジ（筒）　30 シリンジ（筒） 150 単位/mL（3,000 単位/20mL） 20mL　10 シリンジ（筒）　30 シリンジ（筒） 200 単位/mL（4,000 単位/20mL） 20mL　10 シリンジ（筒）　30 シリンジ（筒）
７．容器の材質	バレル（外筒）：ポリプロピレン キャップ／ガスケット：ブチルゴム プランジャー：ポリプロピレン
８．同一成分・同効薬	同一成分薬： ローヘパ透析用 100 単位/mL シリンジ 20mL（味の素製薬） ローヘパ透析用 150 単位/mL シリンジ 20mL（味の素製薬） ローヘパ透析用 200 単位/mL シリンジ 20mL（味の素製薬） ミニヘパ透析用 500 単位/mL バイアル 10mL（ILS＝扶桑） 同　効　薬： ダルテパリンナトリウム製剤 ヘパリンナトリウム製剤 ヘパリンカルシウム製剤
９．国際誕生年月日	不明
10．製造販売承認年月日及び承認番号	製造販売承認年月日： 2010 年 1 月 5 日 承　認　番　号：100 単位/mL：22200AMX00001 150 単位/mL：22200AMX00003 200 単位/mL：22200AMX00002
11．薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日： 2010 年 5 月 28 日 発　売　年　月　日： 2010 年 5 月 28 日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

	HOT 番号	薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
100 単位/mL	119892801	3334404G4020	621989201
150 単位/mL	119893501	3334404G5026	621989301
200 単位/mL	119894201	3334404G6022	621989401

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI．文　献

１．引用文献

1）扶桑薬品工業株式会社
（100、150、200 単位/mL：安定性試験）社内資料
2）Andersson, L.-O. et al., Thromb.Res., **9**, 575（1976）
3）Weitz, J.I., N.Engl.J.Med., **337**, 688（1997）
4）Thomas, D.P. and Merton,R.E., Thromb. Res., **28**, 343（1982）
5）ILS 株式会社（薬理作用）社内資料
6）Blajchman, M.A. et al., Ann.N.Y.Acad.Sci., **556**, 245（1989）

２．その他の参考文献

特になし

ⅩⅡ. 参考資料

１．主な外国での発売状況	該当しない
２．海外における臨床支援情報	該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料